

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA  
DE PROTONES”  
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

**TESINA**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTA:**  
**M. P. S. S. TANIA ALEJANDRA CÁRDENAS GONZÁLEZ**

**DIRECTORES:**  
**PH. D. JAVIER JAIMES GARCÍA**  
**M. EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**

**REVISORES:**  
**E. EN ANEST. MARIO ANGEL ROSAS SÁNCHEZ**  
**M. EN A. M. RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO; 2013**

**“INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA  
DE PROTONES”  
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

## ÍNDICE

1. Resumen.....	6
2. Marco Teórico .....	7
2.1 Introducción .....	7
2.2 Mecanismo de acción .....	8
2.3 Fisiología de la mucosa gastroduodenal .....	8
2.4 Indicaciones clínicas .....	9
2.4.1 Enfermedad ulcerosa péptica, <i>Helicobacter pylori</i> .....	10
2.4.2 Gastroprotección .....	11
2.4.3 Dispepsia funcional .....	11
2.4.4 Enfermedad por reflujo gastroesofágico .....	14
2.4.5 Hemorragia digestiva alta .....	14
2.5 Interacciones medicamentosas .....	14
2.5.1 Omeprazol .....	14
2.5.2 Lansoprazol .....	15
2.5.3 Pantoprazol .....	15
2.5.4 Rabeprazol .....	15
2.5.5 Esomeprazol .....	15
2.6 Efectos secundarios .....	16
2.6.1 Hipergastrinemia y carcinóide gástrico .....	16
2.6.2 Hipersecreción ácida de rebote (HAR) .....	16
2.6.3 Alteración de absorción de la vitamina B12 .....	17
2.6.4 Alteración de absorción de hierro .....	17
2.6.5 Osteoporosis .....	18
2.6.6 Riesgo de infección .....	18
2.6.7 Interacción de los IBPs y clopidogrel .....	19
2.7 Efectividad comparada .....	19
2.8 Peculiaridades de los inhibidores de la bomba de protones en Pediatria.....	20
3. Planteamiento del Problema .....	21

4. Justificaciones .....	23
5. Hipótesis .....	24
6. Objetivos .....	25
6.1 General .....	25
6.2 Específicos .....	25
7. Método .....	26
7.1 Diseño del Estudio .....	26
7.2 Universo de trabajo .....	27
7.3 Criterios de Selección .....	27
7.3.1 De inclusión .....	27
7.3.2 De exclusión .....	27
7.4 Límites .....	27
7.4.1 De espacio .....	27
7.4.2 De tiempo .....	27
7.5 Cronograma .....	28
8. Implicaciones Éticas .....	29
9. Resultados .....	30
9.1 Tabla 1. Distribución de los artículos seleccionados.....	31
9.2 Tabla 2. Diseño de estudio de los artículos seleccionados .....	31
9.3 Indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones .....	32
9.3.1 Tabla 3. Indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones aprobadas por la FDA .....	33
9.4 Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones.....	34
9.4.1 Tabla 4. Efectos adversos reportados con mayor frecuencia.....	35
9.4.2 Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel .....	35
9.5 Efectividad comparada de los inhibidores de la bomba de protones.....	37
9.5.1 Tabla 5. Efectividad comparada de los inhibidores de la bomba de protones .....	39

9.6 Algoritmo sobre el uso adecuado de inhibidores de la bomba de protones .....	40
10. Conclusiones .....	41
11. Recomendaciones .....	43
12. Bibliografía .....	45
13. Anexos .....	51

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), son los fármacos más potentes y eficaces para el control de la secreción ácida gástrica y están dentro de los grupos farmacológicos más prescritos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la producción de ácido. **Objetivos:** En el presente trabajo se realizó una búsqueda y análisis de artículos sobre las indicaciones clínicas de los inhibidores de la bomba de protones, así como de sus efectos secundarios. **Resultados:** Se revisaron 18 artículos, los cuales nos proporcionaron los siguientes resultados sobre las indicaciones específicas para el uso de IBP: enfermedad por ulcera péptica, infección por H. Pylori, enfermedad por reflujo gastroesofágico e hipersecreción ácida. Dentro de este grupo de fármacos se encontraron el omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol y pantoprazol, los cuales, en la mayoría de los estudios revisados, no mostraron una diferencia significativa sobre su efectividad. Dentro de los efectos adversos se encontró, que pueden aumentar la tasa de osteoporosis, e incluso, disminuyen la efectividad del clopidogrel; en algunos ensayos clínicos también encontramos que producen alteraciones electrolíticas entre las cuales tenemos hipomagnesemia. **Conclusiones:** Los IBP son fármacos seguros y eficaces, útiles para el control de patologías asociadas a hiperacidez gástrica con una alta prevalencia dentro de la población en general, en estudios comparativos se demostró que todos los IBP tienen la misma eficacia clínica para las indicaciones autorizadas, siempre y cuando se utilicen en dosis adecuadas, cuando sean estrictamente necesarios y durante el menor tiempo posible. De forma general, el omeprazol se considera IBP de elección.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 INTRODUCCIÓN.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los grupos terapéuticos más prescritos por el Sistema Nacional de Salud. Pero este aumento de la prescripción no se corresponde con la prevalencia de las afecciones para los que están indicados. Aunque las guías de práctica clínica (GPC) especifican sus indicaciones, existe mucha variabilidad entre los prescriptores.<sup>1</sup>

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más potentes y eficaces para el control de la secreción ácida gástrica y constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en todo el mundo. Estos fármacos han demostrado su eficacia y alta seguridad en la práctica clínica, y en la actualidad son el tratamiento de elección en la enfermedad ulcerosa péptica y la infección por *Helicobacter pylori*, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos y la dispepsia funcional. Sin embargo, a pesar del excelente perfil farmacológico de los IBP actuales, su rápida acción puede resultar insuficiente en algunas enfermedades, ya que no logran cubrir las 24 horas del día de inhibición ácida.<sup>2</sup>

La incorporación de esta familia de fármacos al arsenal terapéutico ha tenido un impacto muy positivo en el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades digestivas en las que el ácido gástrico es un factor etiopatogénico de primer orden. Con posterioridad se ha ido ampliando este grupo terapéutico con otros, primero lansoprazol, después pantoprazol y rabeprazol, y más recientemente esomeprazol. De hecho, la eficacia terapéutica de los IBP es consecuencia directa de la capacidad inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, lo que los ha convertido en los fármacos de elección en el amplio grupo patológico constituido por las llamadas enfermedades relacionadas con el ácido. La elevada prevalencia de estas enfermedades y la alta eficacia del tratamiento con IBP, junto con la

necesidad de mantener la administración del fármaco durante períodos muy prolongados, han determinado que este grupo terapéutico haya sido, según los datos oficiales, el de mayor volumen de gasto para el sistema sanitario.<sup>3</sup>

Todos los IBP van a reducir la secreción ácida a nivel gastrointestinal. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas nos van a marcar su utilización. Es muy importante tener presente las posibles interacciones farmacológicas con diferentes grupos farmacológicos propios del tratamiento del dolor crónico, como anticonvulsivantes, antidepresivos.<sup>4</sup> Además debemos pensar en aquellos pacientes que utilizan anticoagulantes orales.

## **2.2 MECANISMO DE ACCIÓN.**

Los IBP actúan en el último eslabón de la producción del ácido clorhídrico por el estómago, es decir, a nivel de la bomba de protones de las células parietales. Como consecuencia de ello, son los fármacos más potentes y eficaces para el control de la secreción ácida gástrica, y son muy eficaces en el control de los síntomas y de las lesiones del tracto gastrointestinal superior en las que la producción del ácido desempeña un papel etiológico determinante.

Los IBP actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Disminuyen, por tanto, la secreción ácida al actuar en el último eslabón fisiológico del proceso. Aunque la semivida en plasma es corta (1 a 2 horas) su efecto es más prolongado debido a que la inhibición irreversible requiere la síntesis de nuevas bombas de protones para reanudar la secreción ácida. La máxima supresión ácida se alcanza, en promedio, a los 3 días de tratamiento.<sup>5</sup>

## **2.3 FISIOLÓGÍA DE LA MUCOSA GASTRODUODENAL.**

La integridad de la mucosa intestinal superior (esófago y gastroduodenal) es el



resultado de un equilibrio entre los mecanismos de protección endógenos y los factores agresivos. Dentro de los factores agresivos destaca la producción de hidrogeniones a nivel de las células parietales del estómago, por la bomba de protones. Estos hidrogeniones atraviesan el moco por efecto de la retrodifusión (como consecuencia de un gradiente en la concentración de los mismos entre el lumen gástrico y la superficie celular). A su vez, por la producción y liberación de mucina por su efecto tampón ralentiza la retrodifusión de los hidrogeniones.

Este proceso depende de la disponibilidad de los principales componentes del moco, como la mucina, los ácidos grasos asociados a la mucina (altamente hidrófobos), los fosfolípidos, las prostaglandinas. Es decir, a mayor concentración mayor viscoelasticidad, mayor espesor de la barrera protectora y mayor capacidad de protección.

La inhibición de la secreción ácida, la reducción de la concentración de los hidrogeniones y el consiguiente aumento del pH gástrico son características comunes de todos los IBP. Algunos de ellos tienen además la capacidad de aumentar el contenido de mucina, como el rabeprazol. El rabeprazol es el IBP capaz de aumentar el contenido de mucina gástrica en animales de experimentación. Esta propiedad farmacológica ha sido confirmada en el humano. Después de 7 días de administración el rabeprazol incrementa el contenido de mucus gástricos en los jugos gástricos (5%) y el contenido de mucina gástrica (165%).<sup>6</sup>

## **2.4 INDICACIONES CLÍNICAS.**

Cuatro enfermedades digestivas son las que primordialmente se han beneficiado de la eficacia clínica de estos fármacos: la enfermedad ulcerosa péptica y la infección por *H. pylori*, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en especial el ácido acetilsalicílico (AAS), la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).<sup>7</sup>

#### **2.4.1 Enfermedad ulcerosa péptica, *Helicobacter pylori***

Sin lugar a duda, la enfermedad ulcerosa péptica asociada a la infección por *H. pylori* ha sido una de las patologías en las que la contribución de los IBP en su manejo y curación ha sido determinante.

Como es bien sabido, dos son los ingredientes farmacológicos esenciales en el tratamiento de la infección por *H. Pylori* son los agentes antibacterianos y los IBP. Se sabe que los IBP poseen un mecanismo de acción directo sobre *H. pylori*, consistente en reducir la motilidad del microorganismo, reducir su capacidad de adherencia a las células epiteliales gástricas y reducir la actividad bacteriana mediante la unión a la ATPasa de membrana. Todo ello hace a *H. pylori* más susceptible a la exposición y a la acción lesiva del ácido gástrico. Los IBP de última generación (rabeprazol y esomeprazol) parecen ser más eficaces en estos mecanismos directos frente a *H. Pylori*.<sup>8,9</sup> Pero junto a esta acción directa, los IBP actúan de un modo indirecto sobre *H. pylori* favoreciendo la acción de los fármacos antibacterianos mediante: el aumento su concentración intragástrica al disminuir la secreción ácida y reducir el vaciamiento del estómago, facilitar el sobrecrecimiento bacteriano intragástrico al incrementar el pH y así la competitividad de otras bacterias con *H. pylori*. Pero además, de modo indirecto, también la disminución del pH intragástrico hace que la acción de las inmunoglobulinas, neutrófilos y otros mecanismos protectores del huésped frente a *H. pylori* sean más eficaces y duraderos al reducir su inactivación y destrucción por el ácido clorhídrico.

La triple terapia clásica que incluye un IBP, claritromicina y amoxicilina constituye actualmente la terapia inicial de elección en el tratamiento de la infección por *H. Pylori*.<sup>10, 11</sup>

#### **2.4.2. Gastrotección**

Otra entidad clínica en la que, sin duda, los IBP se han mostrado muy eficaces es en la curación y la protección de las lesiones provocadas por los AINEs en el tracto digestivo superior. En este sentido, diversos meta-análisis han mostrado la mayor eficacia de los IBP frente a sus “fármacos adversarios” en el control de la secreción ácida gástrica (anti-H2 y misoprostol) para prevenir la aparición de lesiones gástricas y duodenales en pacientes que toman AINEs.<sup>12</sup> Sin embargo, las evidencias disponibles en cuanto a la eficacia de los IBP en la prevención de lesiones en pacientes tratados con AAS son menores. Pero ensayos clínicos de calidad han mostrado con claridad que la administración de un IBP a los pacientes que toman AAS protege de manera eficaz frente a la aparición de úlceras gastroduodenales.<sup>13</sup> De igual manera, en pacientes doblemente antiagregados (AAS y clopidogrel) el empleo de IBP protege de un modo más eficaz que cuando se emplea un anti-H2 o no se añade ningún medicamento a la antiagregación.<sup>14</sup>

De todos modos, la gastrotección con IBP en pacientes que toman AINEs no protege completamente y un porcentaje no desdeñable de pacientes adecuadamente “protegidos” puede presentar complicaciones graves gastrointestinales asociadas a estos fármacos. Es posible que se escapen del mecanismo de acción de los IBP otras acciones lesivas de los AINEs o que el grado de adhesión al tratamiento con IBP cuando se toman AINEs de modo prolongado decrezca con el tiempo y de ese modo disminuya su eficacia gastrotectora.

#### **2.4.3 Dispepsia funcional**

En la dispepsia funcional también es frecuente el empleo de IBP. Sabemos que la dispepsia funcional es una entidad clínica que comparte muchas características de otros trastornos funcionales digestivos (síndrome del intestino irritable, trastornos motores, etc.), lo que la hace heterogénea desde el punto de vista de la clínica y

en la que es difícil valorar correctamente la eficacia de los tratamientos ensayados en ella.<sup>15</sup>

Pero, como se comentaba anteriormente, el solapamiento de esta enfermedad con otras entidades clínicas, en especial la ERGE, hace que se deba analizar con cierta cautela la eficacia clínica de los IBP en esos pacientes.<sup>16</sup> Si bien es cierto que los nuevos criterios de Roma III claramente desligan los síntomas de reflujo gastroesofágico de la definición de la dispepsia funcional<sup>17</sup>, estudios ya clásicos, en los que se incluía a pacientes con dispepsia funcional con sintomatología de reflujo gastroesofágico y de enfermedad ulcerosa péptica, mostraban claramente que los pacientes que realmente mejoraban al tratarlos con IBP eran únicamente los subtipos que incluían a esos pacientes, es decir, pacientes con dispepsia funcional tipo ERGE y de tipo ulceroso.<sup>18</sup>

#### ***2.4.4 Enfermedad por reflujo gastroesofágico***

El reflujo gastroesofágico es realmente una situación frecuente. Se considera que el 7% de la población presenta pirosis diaria, el 14% tiene pirosis semanal y el 15% mensual. Estudios dirigidos a evaluar la frecuencia del reflujo gastroesofágico demuestran que el 27% de la población toma antiácidos más de dos veces al mes. El reflujo gastroesofágico, como vemos, es una situación muy frecuente y que no todos los que lo padecen tienen lesiones esofágicas acompañantes.

Sin lugar a dudas, la ERGE es la enfermedad en la que los pacientes se han beneficiado más del tratamiento con los IBP. Hoy es bien conocido que el 70% de los pacientes con ERGE presentan la denominada ERGE no erosiva, es decir, presentan la sintomatología provocada por el reflujo gastroesofágico sin asociarse a lesiones esofágicas. Concretamente en la ERGE no erosiva, distintos metaanálisis han mostrado que los IBP son más eficaces que los anti-H2 para el control de los síntomas de esta enfermedad.

También distintas revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado que los distintos IBP muestran igual eficacia en el control de la sintomatología de la ERGE. Sin embargo, los IBP de última generación (rabeprazol y esomeprazol) controlan los síntomas más rápidamente que sus predecesores.<sup>19, 20</sup>

Un problema clínico diferente es el grupo del 30% de los pacientes con ERGE en los que, además de tener los síntomas de la enfermedad, presentan lesiones esofágicas (esofagitis) de mayor o menor intensidad provocadas por el reflujo ácido gástrico hacia el esófago, es decir, la denominada ERGE erosiva. Hoy está bien establecido que en estos pacientes, para la curación de las lesiones esofágicas, no sólo es necesario emplear un fármaco antisecretor, sino que éste sea potente y logre que el pH intragástrico se sitúe por encima de 4 y, además, que esta inhibición ácida gástrica sea prolongada en el tiempo, durante al menos 16-18 horas.<sup>21</sup> Estas características son exclusivas de los IBP; ningún otro fármaco disponible actualmente en el mercado logra estos estándares de antisecreción gástrica. Ahora bien, así como en el control de la sintomatología de la ERGE los distintos IBP parecen ser similares en cuanto a la eficacia, en la curación de las lesiones esofágicas son los IBP de última generación (concretamente el esomeprazol) los más eficaces.<sup>22</sup> Esta eficacia es, si cabe, mayor en las esofagitis más graves (grado C y D de la Clasificación Endoscópica de Los Ángeles). Sin embargo, a pesar de esta alta eficacia, llama la atención que en un número no despreciable de pacientes con ERGE erosiva estos medicamentos no logran cicatrizar las lesiones esofágicas a las 4 y 8 semanas de tratamiento, lo cual ocurre incluso en los grados de esofagitis más leves (grado A y B de la Clasificación Endoscópica de Los Ángeles).<sup>23</sup> Probablemente, al igual que se comentaba en la gastroprotección con IBP en pacientes que toman AINE, la pérdida de adhesión al tratamiento prolongado con IBP pueda desempeñar un papel en la no completa efectividad de estos fármacos en la cicatriz de las lesiones esofágicas.

Otro tema de controversia e interés es la débil eficacia de los IBP en el control

rápido de la sintomatología en los pacientes con ERGE. Además, es interesante conocer que, al igual que ocurría en el tratamiento erradicador de *H. pylori*, la eficacia de los IBP en la ERGE depende del polimorfismo genético en la metabolización de los IBP; a igualdad de dosis del fármaco, se obtiene un mayor control de los síntomas de ERGE en los pacientes metabolizadores lentos.<sup>24</sup>

La obesidad también puede condicionar la eficacia clínica de los IBP en la ERGE. Estudios recientes muestran que la efectividad de los IBP en la ERGE, tanto en el control de la sintomatología como en la curación de las lesiones erosivas esofágicas, es inversamente proporcional al índice de masa corporal. Dicho de otro modo, en personas obesas los IBP controlan peor y de un modo más lento los síntomas de ERGE y la curación de la esofagitis.<sup>25, 26</sup>

#### **2.4.5. Hemorragia Digestiva Alta**

El tratamiento farmacológico de elección en los pacientes con hemorragia digestiva son los IBP, que son los fármacos que consiguen una mayor inhibición de la secreción ácida. Los IBP se han mostrado claramente más eficaces que el placebo o los antagonistas H<sub>2</sub> y que la somatostatina en la prevención de la recidiva hemorrágica digestiva no varicosa.<sup>27</sup>

### **2.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

Los trastornos relativos a la acidez gástrica requieren tratamientos prolongados por la presencia de condiciones crónica que los perpetúan. Las interacciones son comunes para medicamentos donde se precisa un metabolismo oxidativo (citocromo P450-CYP). Los IBP pueden alterar la absorción de algunos fármacos al disminuir la acidez del estómago.

#### **2.5.1. OMEPRAZOL**

Altera la absorción, metabolismo y/o la excreción de un amplio margen de

fármacos: bismuto, cafeína, diazepam, digoxina, fenitoína, metotrexate, nifedipina y warfarina.<sup>28</sup> El metabolismo del omeprazol puede verse alterado por la co-administración de ketoconazol. Así, el omeprazol interactúa con la ciclosporina aumentando los niveles plasmáticos. La administración de omeprazol junto a triazolam produce la aparición más exagerada de mareos-vértigos y dificultad para la marcha. En los pacientes que son tratados con warfarina y además se inicia tratamiento con omeprazol se produce sangrado e hipoprotrombinemia por una reducción de la aclaramiento e incremento de los niveles plasmáticos.<sup>29</sup>

#### **2.5.2. LANSOPRAZOL**

Se han documentado menos interacciones que con el omeprazol. No existen interacciones significativas con warfarina, fenitoína, prednisona, diazepam o anticonceptivos orales. La administración conjunta con claritromicina produce un incremento de la concentración de lansoprazol al inhibir el metabolismo del lansoprazol mediado por la CYP3A4. Así han aparecido casos clínicos donde se indica la interacción de lansoprazol y el tacrolimus (fármaco utilizado en la inmunosupresión de los trasplantados).

#### **2.5.3. PANTOPRAZOL**

Los datos que se disponen indican que existen mínimas interacciones farmacológicas con teofilina, fenitoína, warfarina, diazepam, metoprolol, etanol o carbamacepina. En algún caso se ha informado la aparición de mialgias tras la utilización de pantoprazol y metotrexate.

#### **2.5.4. RABEPRAZOL**

Los estudios revelan nulas interacciones farmacológicas con teofilina, fenitoína, warfarina o diazepam.

#### **2.5.5. ESOMEPRAZOL**

Las interacciones son muy similares al omeprazol, reduce la aclaramiento del diazepam y en menor medida, de la fenitoína y la warfarina.<sup>30</sup>

## **2.6 EFECTOS SECUNDARIOS.**

Los IBP son consumidos por millones de personas en el mundo, ya sea por prescripción médica o por automedicación, algunos medicamentos de este grupo son de venta libre. Los IBP han sido asociados con hipergastrinemia, hipersecreción ácida de rebote, malabsorción, osteoporosis, infecciones e interacción con clopidogrel.<sup>31</sup>

### ***2.6.1. Hipergastrinemia y carcinoide gástrico***

La respuesta del organismo a la acción de los IBPs es con incremento de la gastrina, la hipergastrinemia a su vez puede producir experimentalmente en ratas hiperplasia y displasia de células ECL (enterocromafin-like), finalmente pueden evolucionar a tumor carcinoide. Sin embargo en humanos, la respuesta hipergastrinémica no es intensa y no desarrollan carcinoides gástricos, a menos que el paciente tenga antecedentes de gastritis atrófica severa (anemia perniciosa) o síndrome de Zollinger Ellison asociado con MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1).<sup>32</sup>

### ***2.6.2. Hipersecreción ácida de rebote (HAR)***

Es el incremento en la secreción ácida gástrica por encima de los niveles basales (pre-tratamiento) después de terapia antisecretora.<sup>33</sup> Se ha observado aumento de secreción ácida basal y máxima en pacientes *Helicobacter*-negativo después de la discontinuación de IBP, el mecanismo estaría relacionado con la hipergastrinemia inducida por los IBP que produciría hiperplasia e hipertrofia de las células enterocromafin-like o ECL que contienen histamina. La suspensión brusca de los IBP, produciría una hipersecreción ácida de rebote. Generalmente esto sucede después de 8 semanas de tratamiento y demora otras 8 semanas después de la suspensión.<sup>34</sup> La relevancia clínica de este fenómeno estriba en que la suspensión de los IBP exacerbaría la sintomatología gástrica y condicionaría al



paciente a seguir tomando la medicación. Para prevenir este fenómeno se ha sugerido reducir la duración del tratamiento (2 semanas), evitar la suspensión brusca (reducción paulatina) o pasar a inhibidores de los receptores H2 (ranitidina) por 4 semanas. En pacientes *Helicobacter*-positivo (HP) este fenómeno no se produce, probablemente porque el HP y las citoquinas inducidas por el infiltrado inflamatorio inhiben la secreción ácida gástrica.

### ***2.6.3. Alteración de absorción de la vitamina B12***

La absorción de vitamina B12 depende de la activación de pepsinógeno a pepsina, tarea realizada por el ácido clorhídrico, la pepsina libera la vitamina B12 de los alimentos que lo contienen, facilitando su absorción en el intestino delgado. A pesar de la existencia de una base fisiopatológica para que el uso de IBPs puedan interferir con la absorción de B12, su relevancia clínica todavía no ha sido comprobada. Hasta el año 2010, cinco de seis estudios de uso prolongado de IBP en pacientes menores de 65 años, no mostraron alteraciones en los niveles séricos de vitamina B12, por lo tanto, la administración rutinaria de vitamina B12 no se recomienda.<sup>35</sup> Sin embargo, en personas mayores de 65 años, especialmente adultos mayores institucionalizados, existe el riesgo de deficiencia de vitamina B12 inducida por uso crónico de IBP, en esta población se ha recomendado la investigación de este déficit y la terapia sustitutiva adecuada.<sup>36,37</sup> Otro grupo de riesgo son los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma productor de gastrina) donde se utiliza dosis altas de IBP y por tiempo prolongado.

### ***2.6.4. Alteración de absorción de hierro***

Los IBP se utilizan en la terapia de la hemocromatosis (enfermedad hereditaria caracterizada por acúmulo de hierro en el organismo) para reducir la absorción de hierro. Sin embargo, hasta el momento no se ha evidenciado clínicamente que la administración de IBP en pacientes sin esa enfermedad, altere la absorción de

hierro o produzca anemia ferropénica. Teóricamente los IBPs podrían disminuir la absorción de hierro, porque el ácido gástrico facilita la disociación de las sales de hierro de los alimentos y también reduce el hierro férrico a la forma ferrosa, esta última es mucho más absorbible en el duodeno.<sup>38</sup>

#### **2.6.5. Osteoporosis**

En el año 2010 la Administración de Drogas y Medicamentos de los EEUU (FDA), emitió un reporte sobre la seguridad de los IBP de venta sin receta y su posible asociación con un aumento de riesgo fracturas de la cadera, la muñeca y columna vertebral.<sup>39</sup>

El mecanismo fisiopatológico de la asociación entre IBP y el riesgo de osteoporosis y fractura es todavía incierto, existe la hipótesis de una disminución de la absorción de calcio debida a la supresión de la secreción de ácido clorhídrico inducida por estos fármacos; la disminución de la vitamina B12 también jugaría un doble papel: disminución de la actividad osteoblástica y la inducción de homocisteinemia. La homocisteinemia reduce la dureza ósea al interferir con los enlaces de colágeno, un mecanismo independiente de la densidad mineral ósea. De acuerdo a estas hipótesis, para relacionar fisiopatológicamente los IBP con aumento de riesgo de fractura, no debería esperarse como prueba la disminución de la densidad ósea; por otro lado, también debe adicionarse la hipótesis de un incremento en síndrome de caídas en adultos mayores asociado a trastornos neurológicos relacionados con la deficiencia de vitamina B12. Se ha recomendado el uso racional de IBP en pacientes mayores de 64 años (la menor dosis efectiva y duración corta), terapia sustitutiva (suplementos de calcio y vitamina B12).

#### **2.6.6. Riesgo de infección**

La acidez gástrica es una barrera para el ingreso de bacterias viables al tracto intestinal, la elevación del pH inducido por los IBP podría alterar esta función y

conducir a un aumento del riesgo de infección; se ha reportado incremento en el riesgo entérica (*Clostridium difficile*) y neumonía. Debe señalarse que si bien es cierto que las esporas de *Clostridium difficile* son resistentes a la acidez, sus formas vegetativas no son; también se ha observado que el aumento del pH incrementa la conversión de esporas a formas vegetativas.

#### **2.6.7. Interacción de los IBPs y clopidogrel**

Clopidogrel es una tienopiridina, que se utiliza como antiagregante plaquetario en la prevención de eventos coronarios agudos. Es un profármaco que se activa a nivel hepático mediante las enzimas del citocromo p450. Recientemente se ha reportado una interacción farmacológica importante entre los IBP y clopidogrel, cuyo resultado sería la disminución de la efectividad (menor biodisponibilidad de fármaco activo), clínicamente se traduciría en una disminución de efecto protector contra los eventos coronarios.

Las recomendaciones del Consenso de la American Heart Association publicada en el 2010, propone evaluar el riesgo vs beneficio entre los eventos cardiovasculares y los de hemorragia digestiva, los IBP solo deberían usarse en los pacientes con alto riesgo de sangrado digestivo como usuarios de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulados y con infección por *Helicobacter pylori*; debiendo evaluarse la posibilidad de uso de fármacos anti-H2 (excepto cimetidina).<sup>40</sup>

### **2.7 EFECTIVIDAD COMPARADA.**

En estudios comparativos se ha visto que todos tienen la misma eficacia clínica, para las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipotentes. Existen ensayos clínicos, donde esomeprazol en pacientes con reflujo gastroesofágico y esofagitis erosiva, demostró mantener el pH >4 en mayor proporción y durante más tiempo que omeprazol 20 mg y/o pantoprazol 40 mg; y,

que lansoprazol 30 mg y rabeprazol 20 mg en voluntarios sanos. No obstante la eficacia clínica fue similar a lansoprazol 30 mg y superior a omeprazol 20 mg, debido probablemente al empleo del doble de dosis (40 mg). Así, por criterios de eficacia, seguridad, adecuación, experiencia clínica y coste, omeprazol, por vía oral se considera el IBP de elección.<sup>41</sup>

## **2.8 PECULIARIDADES DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN PEDIATRÍA.**

En 1994 Jacqz<sup>12</sup> estudió la farmacocinética del omeprazol por vía intravenosa en 13 niños críticamente enfermos: grupo heterogéneo en la edad de 3 a 19 años, todos con proceso gastrointestinal agudo en que estaba implicada la acidez gástrica; en la mayoría se utilizó el fármaco por fallo de la administración oral de ranitidina o porque ésta no pudo ser administrada por hemorragia y/o enfermedad gastroesofágica grave; parámetros farmacocinéticos similares a los de adultos; concluyeron que era necesario diseñar estudios para determinar la relación dosis-efecto.

A nivel europeo los 5 IBP comercializados se aprobaron por un método de mutuo reconocimiento, sólo teniendo omeprazol indicación pediátrica (niños > 24 meses). En EEUU son tres los que están aprobados en pediatría (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) aunque en mayores de un año. Pese a ello se emplean con relativa frecuencia en varias patologías por debajo de los dos años de edad. Rabeprazol y pantoprazol no están indicados para uso pediátrico. Las principales características farmacocinéticas peculiares de los IBP en el niño son: rápidamente absorbidos, con tiempo medio para llegar a concentración máxima plasmática de 1 a 3 h; metabolización rápida en niños (vida media de eliminación corta), similar a adultos a partir de 1-2 años de edad; aclaramiento aparente más rápido que en adultos; pese a pocos estudios parece que hay evidente reducción de metabolismo de IBP en neonatos, con vida media más alargada.<sup>42</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los inhibidores de la bomba de protones se utilizan ampliamente desde hace más de dos décadas. Son muy efectivos en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroduodenal, la enfermedad ulcerosa péptica y los síndromes de hipersecreción gástrica (tumores neuroendócrinos, hiperplasia de las células G). Sin embargo, es importante que estos fármacos se utilicen en forma apropiada y en las dosis mínimas efectivas cuando sea posible.

Dentro del estudio de la fisiología de la secreción ácida gástrica, la investigación se centró en la bomba de protones, mediador final común de todos los secretores de esta bomba. El descubrimiento y la incorporación del omeprazol en 1989, fue un avance importante en el tratamiento de las enfermedades del tracto digestivo superior relacionadas con la secreción gástrica.

La incorporación de esta familia de fármacos al arsenal terapéutico ha tenido un impacto muy positivo en el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades digestivas en las que el ácido gástrico es un factor etiopatogénico de primer orden. Con posterioridad se ha ido ampliando este grupo terapéutico con otros. De hecho, la eficacia terapéutica de los IBP es consecuencia directa de la capacidad inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, lo que los ha convertido en los fármacos de elección en el amplio grupo patológico constituido por las llamadas enfermedades relacionadas con el ácido. La elevada prevalencia de esas enfermedades y la alta eficacia del tratamiento con IBP, junto con la necesidad de mantener la administración del fármaco durante períodos muy prolongados, han determinado que este grupo terapéutico sea uno de los de mayor gasto para el sistema sanitario.

Los IBP son ampliamente prescritos, y muchos pacientes los reciben de manera crónica. Aunque los IBP son bien tolerados a corto plazo, en los últimos años se han observado varios efectos adversos graves asociados a su uso prologado.

Numerosos estudios evidencian el exceso de prescripción de inhibidores de la bomba de protones tanto en atención primaria como hospitalaria. Y es que, en la práctica clínica diaria, parecemos encontrar razones suficientes para prescribir IBP a pacientes que no los necesitan.

Por otra parte, desde el inicio del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones se han planteado sucesivas incertidumbres sobre su seguridad, especialmente en tratamientos continuados a largo plazo, lo que contrasta de forma paradójica con la magnitud del uso de estos fármacos, donde la mayoría de los estudios concluyen que son fármacos seguros.

Se han publicado distintos estudios sobre el uso indiscriminado de los inhibidores de la bomba de protones y sus efectos adversos a largo plazo, lo cual nos lleva a formularnos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las indicaciones clínicas según la reciente bibliografía, de los inhibidores de la bomba de protones?

#### **4. JUSTIFICACIONES.**

El uso de los inhibidores de la bomba de protones representan un rubro muy importante, ya que constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos, ya que son considerados fármacos seguros y eficaces.

Los inhibidores de la bomba de protones representan uno de los grupos farmacológicos más recetados, tanto en las consultas de atención primaria como en algunas de atención especializada; de ahí la importancia del conocimiento de los aspectos farmacológicos, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicos, ya que son necesarios y precisos para poder elegir el más adecuado para los nuestros pacientes.

Los inhibidores de la bomba de protones son hoy en día los fármacos de elección para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la secreción ácida donde su elección es incuestionable, justificada por la eficacia y eficiencia siendo imprescindibles para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* con los antibióticos que se asocian; sin embargo debemos de saber si siempre está justificado su empleo y si se está consciente de que no son fármacos inocuos.

Los resultados de una revisión sobre las indicaciones clínicas actuales de los inhibidores de la bomba de protones de acuerdo a lo reportado en la literatura, facilita el aprendizaje y la actualización médica del personal de salud, con ahorro de tiempo y recursos en la búsqueda de información al respecto.

## **5. HIPÓTESIS.**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plantea hipótesis.



## **6. OBJETIVOS.**

### **6.1 GENERAL.**

Realizar una búsqueda y análisis de estudios de investigación sobre las indicaciones clínicas de los inhibidores de la bomba de protones.

### **6.2 ESPECÍFICOS.**

- Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones.
- Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo para el uso adecuado de los inhibidores de la bomba de protones.

## **7. MÉTODO.**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El presente es un trabajo de investigación de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevó a cabo en dos etapas:

En la primera se llevó a cabo la revisión de artículos sobre los inhibidores de la bomba de protones de las siguientes bases de datos:

- 1.- Medline
- 2.- Cochrane Library
- 3.- Pro QUEST
- 4.- MedConsult
- 5.- Elsevier

Una vez obtenidos los artículos se procedió a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactó la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contienen un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procedió al cruce de la información contenida en las fichas

de trabajo, que permitió la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

## **7.2 UNIVERSO DE TRABAJO.**

Lo constituyen los artículos publicados sobre los usos clínicos de los inhibidores de la bomba de protones de las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane Library, Pro QUEST, MedConsult, Elsevier

## **7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

**7.3.1 - DE INCLUSIÓN:** Los artículos de investigación que incluyan metanálisis, artículos de revisión y revisiones sistemáticas, sobre las indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones publicados en los últimos cinco años en las bases de datos antes mencionadas.

**7.3.2 - DE EXCLUSIÓN:** Artículos de tipo cohorte, retrospectivos, caso-controles sobre las indicaciones de los inhibidores de la bomba de protones publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionadas.

## **7.4 LÍMITES.**

**7.4.1 - DE ESPACIO:** Lo constituye la biblioteca de la Facultad de Medicina en donde se consultaran las siguientes direcciones de Internet, a fin de acceder a las distintas bases de datos.

**7.4.2 - DE TIEMPO:** Doce semana a partir de la fecha de aceptación del presente protocolo de investigación, según el siguiente cronograma de actividades:

## 7.5 CRONOGRAMA.

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la información documental	x	x	x	X								
Elaboración de fichas bibliográficas					x	x	x	x				
Redacción del documento final									x	x	x	x

## **8. IMPLICACIONES ÉTICAS.**

Cumpliremos con los propósitos de la investigación biomédica que implica mejorar los procedimientos terapéuticos teniendo en cuenta que en la práctica médica existen riesgos inherentes, sin embargo esta investigación se realizará teniendo en cuenta que la importancia del objetivo está en proporción a los riesgos y que estos son predecibles.

En esta razón, la investigación a realizar se enfoca a la revisión bibliográfica de artículos relacionados al tema y el compromiso del investigador es ser veraz y objetivo tanto en la lectura de la información, como de la redacción del documento final; siempre pensando en beneficiar a los pacientes a los que se les indican los inhibidores de la bomba de protones.

## 9. RESULTADOS.

Se realizó una búsqueda electrónica de las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en idioma inglés y español, en los últimos 5 años en las bases de datos de Medline, Cochrane Library, Pro QUEST y MedConsult. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda “inhibitors of proton pump”, “inhibitors of proton pump indications”, “side effects of inhibitors of proton pump”.

Se seleccionaron todos los artículos que proporcionaron información sobre el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, recopilando un total de 39 estudios; se descartaron todos los artículos no disponibles a texto completo 12 en total. De los 27 restantes fueron excluidos 9 de la investigación, por no proporcionar información mínima indispensable sobre las indicaciones terapéuticas de los inhibidores de la bomba de protones.

La extracción de los datos se obtuvo de los 18 artículos completos que arrojó la búsqueda.

El presente trabajo de investigación, de tipo documental, está basado en la recopilación e integración de la información obtenida a partir de artículos de revisión, meta-análisis y revisiones sistemáticas de los últimos 5 años por revistas médicas de prestigio. **(Tabla 1)**

9.1 Tabla 1. Distribución de los artículos seleccionados.

Revista	2012	2011	2010	2009	2008	Total
BMC Gastroenterology	1					1
Alimentary Pharmacology and Therapeutics	1		1	2	4	8
Cleveland Clinic Journal of Medicine		1				1
Lancet				1		1
Jama				1		1
Arch Intern Med		1				1
Clinic Gastroenterology and Hepatology			1			1
Journal Nutriology		1			1	2
Biochemistry					1	1
Journal Biology Chemistry			1			1
Total	2	3	3	4	6	18

9.2 Tabla 2. Diseño de estudio de los artículos seleccionados.

	2012	2011	2010	2009	2008	Total
Meta-análisis	1		1	1	4	7
Revisión sistemática		1	1	2	1	5
Artículos de revisión	1	2	1	1	1	6
Total	2	3	3	4	6	18

En 2009, los gastos del omeprazol y esomeprazol alcanzaron los 150 millones de euros en los Países Bajos. Durante los primeros cinco años desde la introducción de esomeprazol en 2001, las prescripciones de IBP se han duplicado. Con 5 millones de recetas, el omeprazol se convirtió en el segundo medicamento más prescrito en los Países Bajos durante el 2009.<sup>43</sup> Un reciente estudio sociodemográfico de los Países Bajos encontró que el 11,8% de la población general tenía por lo menos una receta para un PPI en el año 2006.<sup>44</sup>

### **9.3 INDICACIONES DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.**

Cuatro tipos de enfermedades digestivas han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para recibir tratamiento con este tipo de medicamentos:

1. Enfermedad ulcerosa péptica
2. Infección por *H. pylori*
3. Hipersecreción ácida
4. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).



9.3.1 Tabla 3. Indicaciones de los Inhibidores de la Bomba de Protones aprobadas por la FDA.

INDICACIONES	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
<b>ULCERA DUODENAL</b>					
Tratamiento activo	20 mg al día (4-8 sem)	-----	15 mg al día (4 sem)	40 mg al día (2-4 sem)	20 mg al día (4 sem)
Tratamiento de mantenimiento	10 – 20 mg diarios	-----	15 mg al día	-----	-----
Erradicación de <i>H. Pylori</i>	20 mg al día por 10 días en combinación con amoxicilina y claritromicina o 40 mg al día por 14 días en combinación con claritromicina	40 mg al día por 10 días en combinación con amoxicilina y claritromicina	30 mg al día por 10 – 14 días en combinación con amoxicilina y claritromicina o 30 mg cada 8 hrs por 14 días en combinación con amoxicilina	-----	20 mg al día en combinación con amoxicilina y claritromicina
<b>ULCERA GÁSTRICA</b>					
Tratamiento activo a corto plazo	40 mg al día (4-8 sem)	-----	30 mg al día (8 sem)	40 mg al día (4-8 sem)	20 mg al día (3-6 sem)
Disminuir el riesgo	20 mg al día (12 sem)	-----	15 mg al día (12 sem)	40 mg al día (12 sem)	-----
<b>ERGE</b>					
Alivio sintomático	20 mg al día (4 sem)	20 mg al día (4 sem)	15 mg al día (8 sem)	40 mg al día (4-8 sem)	20 mg al día (4-8 sem)
Curación de esofagitis erosiva	20 mg al día (4-8 sem)	20- 40 mg al día (4-8 sem)	30 mg al día (8-16 sem)	40 mg al día (8-16 sem)	20 mg al día (4-8 sem)
<b>HIPERSECRCIÓN</b>					
Tratamiento a largo plazo	60-360 mg al día en divididas en 1-3 dosis	-----	60-180 mg al día divididos en 1-2 dosis	-----	60-120 mg al día dividida en 1-2 dosis

\* Susan L. Proton Pump Inhibitors Clinical Pearls for the Washington Therapeutic Interchange Program.

#### 9.4 EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.

Los inhibidores de la bomba de protones son ampliamente prescritos para enfermedad ácido péptica. En general, la seguridad de esta clase de drogas ha sido excelente. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han indicado los posibles riesgos.<sup>45</sup>

La FDA ha emitido alertas de que los IBP puede aumentar la tasa de la osteoporosis relacionada a fracturas y puede disminuir la efectividad de clopidogrel, para la prevención de eventos cardiovasculares serios. Otras preocupaciones incluyen aumento de las tasas de neumonía e infecciones con *Clostridium difficile*.

Un enfoque prudente a la gestión de estas preocupaciones en el día a día de la práctica se requiere: inhibidores de la bomba de protones, al igual que otros medicamentos, debe ser prescrito sólo si está indicado.

Aunque no hay muchos artículos existentes que comparen los efectos adversos entre los IBP, los ensayos comparativos indican que la seguridad y tolerabilidad de todos los IBP es similar. La incidencia de efectos adversos graves con los IBP en los ensayos clínicos es baja.<sup>46</sup> Los efectos secundarios reportados más comunes con IBP son: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza y diarrea (**Tabla 4**).

#### 9.4.1 Tabla 4. Efectos adversos reportados con mayor frecuencia.

EFEECTO ADVERSO	OMEPRAZOL	ESOMEPRAZOL	LANSOPRAZOL	PANTOPRAZOL	RABEPRAZOL
Dolor abdominal	2.4 - 5.2	3.8	2.1	1	Poco frecuente
Diarrea	3.0 - 3.7	4.3	3.8	4	Poco frecuente
Flatulencias	2.7	No reportado	< 1	2	Poco frecuente
Naúseas	2.2 - 4.0	No reportado	1.3	2	Poco frecuente
Vómitos	1.5	No reportado	< 1	2	Poco frecuente
Cefaleas	2.9 – 6.9	3.8	> 1	6	2-4

\*Ryan D, Madanick MD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011;01:1-9

#### 9.4.2 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y CLOPIDOGREL

Clopidogrel es un potente antiagregante plaquetario comúnmente usado en pacientes con enfermedad aterosclerótica cardíaca o cerebrovascular, a veces se emplea en combinación con la aspirina.

Debido al riesgo de sangrado gastrointestinal significativo, se recomienda prescribir un IBP cuando ambos, tanto el clopidogrel y la aspirina se utilizan como antiagregantes. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la co-terapia con un IBP reduce la eficacia de clopidogrel. La base farmacológica para esta interacción es que los dos fármacos comparten un metabólico común. El clopidogrel es un profármaco inactivo que requiere citocromo P450 (CYP); mientras que los IBP, por otra parte, se metabolizan de su estado activo a su estado inactiva por las enzimas del CYP.

Los resultados discrepantes de estos estudios sugieren que el mayor riesgo de eventos cardiovasculares pueden ser debido, ya sea totalmente o en parte, a un factor distinto de la interacción farmacológica de los IBP y clopidogrel.<sup>47,48</sup>

Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de fármacos utilizados ampliamente por pacientes de diferentes especialidades médicas. Los efectos adversos descritos son escasos; sin embargo últimamente han surgido reportes de asociación con hipomagnesemia grave, la cual por su participación en la homeostasis del calcio y del potasio condiciona hipocalcemia e hipocalemia. Estas alteraciones electrolíticas producen un espectro de manifestaciones clínicas que van desde debilidad muscular hasta arritmias potencialmente letales.

Con el amplio uso de los inhibidores de la bomba de protones aparecieron efectos adversos que no se detectaron en estudios clínicos, que son notables no solo por ser inesperados sino también por el tiempo largo que transcurrió hasta que salieron a la luz. La hipomagnesemia es uno de estos efectos adversos. El impacto de la hipomagnesemia asociada a inhibidores de la bomba de protones ha sido reportado en series de casos, en los cuales el espectro de alteraciones va desde una forma asintomática hasta manifestaciones clínicas graves como convulsiones y arritmias cardíacas.<sup>49</sup>

La prevalencia de hipomagnesemia asociada a IBP se desconoce. Dado el uso extenso de estos fármacos probablemente el síndrome de hipomagnesemia grave, hipocalcemia e hipocalemia no es frecuente.

Los IBP llevarían a la hipomagnesemia a través de la inhibición del transporte de magnesio en el intestino, aunque el mecanismo patogénico no ha sido bien dilucidado.

En algunos estudios revisados se llegó a la conclusión de que 10% de los pacientes tratados con omeprazol por 3 meses o más desarrollan hipomagnesemia.<sup>50</sup>

Otro efecto adverso que recientemente se ha demostrado, es el riesgo de desarrollar colitis microscópica, la cual ha aumentado en pacientes que utilizan inhibidores de la bomba de protones. Los IBP no solo son capaces de alterar la función intestinal de barrera<sup>51</sup>, sino también de inducir cambios profundos en la composición de la flora intestinal<sup>52</sup>, que a su vez también puede dar lugar a cambios secundarios en la integridad epitelial.<sup>53</sup> Por consiguiente, existe la hipótesis de que los IBP se asocian con sobrecrecimiento bacteriano.

En algunos estudios, se encontró que un número significativamente mayor con síndrome de colon irritable utiliza ciertos medicamentos que pueden potencialmente alterar la homeostasis intestinal, tales como los IBP y AINE. Los IBP y los AINE, están asociados con alteraciones de la fisiología intestinal.

## **9.5 EFECTIVIDAD COMPARADA DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.**

La supresión de la secreción de ácido gástrico mejora la curación de enfermedades relacionadas con el ácido. Una buena curación de la esofagitis por reflujo se logra cuando el pH intragástrico es mayor que 4 por 16 horas al día, y la úlcera péptica está óptimamente curado cuando el pH intragástrico es mayor que 3 por 16 horas al día.<sup>54</sup> Generalmente, todos los IBP proporcionar una buena supresión de ácido gástrico, pero debido a que se utilizan en diferentes dosis (20 mg de omeprazol, lansoprazol de 30 mg, 40 mg de pantoprazol, rabeprazol 20 mg, y 40 mg de esomeprazol), no es fácil comparar su eficacia.

Un estudio comparó rabeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg), el pantoprazol (40 mg), y omeprazol (20 mg). Rabeprazol tuvo el mayor promedio de pH del primer día. Otro estudio comparó la inhibición del ácido gástrico después de la administración (30 minutos antes del desayuno) de rabeprazol (20 mg), esomeprazol (40 mg), omeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg) y pantoprazol (40 mg) durante 5 días consecutivos.<sup>55</sup> Al final del período de 5 días, pH intragástrico

mayor que 4 se mantuvo durante más tiempo con esomeprazol, y más pacientes tenía un pH mayor que 4 por más de 12 horas. El esomeprazol (40 mg) proporciona una buena supresión de ácido ( $\text{pH} > 4$ ).

Cuando lansoprazol (30 mg) se comparó con omeprazol (20 mg), ambos por vía oral sobre una base diaria, lansoprazol mantiene el  $\text{pH} > 3$  durante un tiempo significativamente mayor y produjo una mayor mediana de 24 horas.<sup>56, 57</sup> Cuando la eficacia de cada IBP se compara sobre la base de la misma dosis, el omeprazol, lansoprazol y pantoprazol parecen producir la supresión de ácido similar.

Muchos estudios han comparado las tasas de curación de la ERGE. En las comparaciones de lansoprazol (30 mg) con omeprazol (20 mg), no hubo diferencia significativa en las tasas de curación endoscópica a las 4 y 8 semanas.<sup>58</sup> Una vez más, cuando lansoprazol (30 mg) en comparación con omeprazol (40 mg), no se encontraron diferencias significativas en las tasas de curación o alivio de los síntomas. Rabeprazol (20 mg) y omeprazol (20 mg) produjo unas tasas equivalentes de curación y el alivio de los síntomas a las 4 y 8 semanas.<sup>59</sup>

Más pacientes con ERGE (93,7% -94,1%) se curaron a 8 semanas con el uso de 40 mg de esomeprazol que con 20 mg de omeprazol (84,2% -86,9%). Cuando 40 mg de esomeprazol se comparó con 40 mg de pantoprazol, ambos dieron buenas tasas de curación.<sup>60</sup>

Los IBP se han utilizado con éxito en los regímenes de terapia triple con claritromicina y amoxicilina para la erradicación de *H. pylori*. No hubo diferencia significativa entre los diferentes regímenes basados en IBP.

Los estudios que comparan la supresión de ácido omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y muestran una eficacia equivalente. La mayoría de los estudios que utilizaron dosis estándar no muestran una diferencia significativa entre los cuatro IBP para la curación de la esofagitis por reflujo o úlcera duodenal.

Esomeprazol tiene una fuerte supresión de ácido, con un período más largo de pH intragástrico mayor a 4.

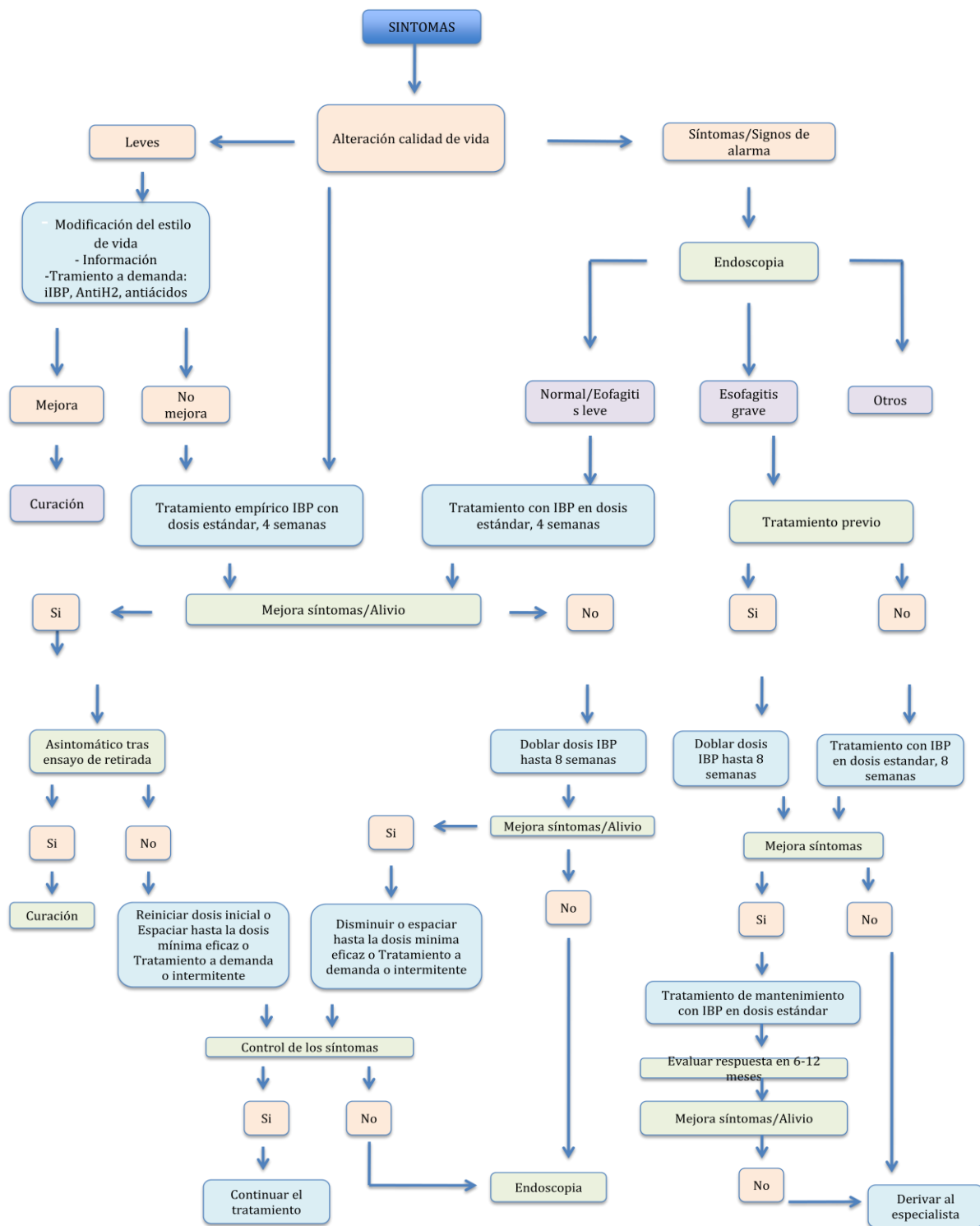
9.5.1 Tabla 5. Efectividad comparada de los inhibidores de la bomba de protones.

NOMBRE	DOSIS	ALIVIO DE TODOS LOS SINTOMAS	CURACION ESOFAGICA A LAS 8 SEMANAS	PREVENCION DE RECAIDA
Esomeprazol	40 mg	60-70%	92%	93%
Lansoprazol	30 mg	60-70%	87%	NA
Omeprazol	20 mg	60-70%	86%	86%
Pantoprazol	20 mg	60-70%	91%	86%
Rabeprazol	20 mg	60-70%	91%	NA

\* Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in refluxoesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. AlimentPharmacolTher. 2010;10:757–763.

Como conclusión, podemos decir que ningún fármaco, procedimiento, o plan de tratamiento debe ser prescrito sin alguna una indicación válida. Incluso con una indicación, se debe de valorar la relación riesgo-beneficio de la terapia prescrita. Si la indicación para los inhibidores de la bomba de protones es débil o incierta, entonces tendrá que valorarse el grado de beneficio contra el riesgo que provoca.

## 9.6 Algoritmo sobre el uso adecuado de inhibidores de la bomba de protones.



\* Bibliografía artículos: 45, 16, 6, 28



## 10. CONCLUSIONES.

1. Cuatro tipo de enfermedades digestivas han sido aprobadas para recibir tratamiento con IBP: enfermedad ulcerosa péptica e infección por *H. Pylori*, hipersecreción ácida, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
2. Los inhibidores de la bomba de protones, constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos tanto a nivel primario como a nivel hospitalario.
3. Son considerados fármacos seguros y eficaces.
4. Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos útiles para el control de la patología asociada con la acidez gástrica, patología con una alta prevalencia dentro de la población general.
5. Actualmente las indicaciones autorizadas en nuestro país son: enfermedad por reflujo gastroesofágico (tratamiento inicial y de mantenimiento); tratamiento de la úlcera gastroduodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, prevención (y tratamiento) de la úlcera péptica inducida por AINES en pacientes de riesgo, e infección por *Helicobacter Pylori*.
6. La dispepsia se correlaciona escasamente con úlceras u otras complicaciones gastrointestinales y sin embargo entre la población no sanitaria está muy extendido el empleo de IBP en cualquier situación de ardor o malestar gástrico.
7. Ante la situación de un paciente que refiere dispepsia, se deben recomendar inicialmente medidas higiénico-dietéticas (reducir ingesta de tabaco, alcohol, café y alimentos que puedan empeorar los síntomas) y analizar el tratamiento farmacológico por si el síntoma estuviera relacionado con alguno de los fármacos y fuera necesario modificarlo.
8. En estudios comparativos se ha visto que todos los inhibidores de la bomba de protones tienen la misma eficacia clínica, para las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipolentes.
9. Recientemente se ha sugerido que el uso de antiulcerosos, y en especial de IBP, podría estar asociado con un mayor riesgo de sufrir infecciones

entéricas (colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados y ambulantes), y pulmonares (neumonías).

10. Existe una posible asociación con el consumo prolongado de IBP (más de 1 año) y el descenso de niveles sanguíneos de magnesio.
11. La hipomagnesemia puede manifestarse con temblores, arritmias e incluso convulsiones, aunque los síntomas pueden no ser siempre los mismos en todos los casos. Es necesario tener en cuenta que incluso puede cursar de manera asintomática, tal y como se ha publicado recientemente.
12. Se ha planteado una posible interacción entre los IBP y clopidogrel, que podría ocasionar una disminución en la efectividad antiagregante.
13. La hipersecreción ácida de rebote es una secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento con IBP ocasionada por una interrupción de la terapia antisecretora.
14. Los IBP se deben emplear solo cuando sean estrictamente necesarios, durante el menor tiempo posible y en las indicaciones recomendadas.
15. De forma general, el omeprazol se considera el IBP de elección, por su perfil de seguridad, eficacia y coste. Salvo cuando puedan existir problemas por interacciones o reacciones adversas.
16. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas nos van a marcar su utilización. Es muy importante tener presente las posibles interacciones farmacológicas con diferentes grupos farmacológicos propios del tratamiento del dolor crónico (anticonvulsivantes, antidepresivos).

## **11. RECOMENDACIONES.**

En los últimos diez años se ha observado que los inhibidores de la bomba de protones se han convertido en uno de los grupos farmacológicos más prescritos tanto a nivel primario como a nivel hospitalario, ocasionando una sobreprescripción de estos.

Antes de recetar alguno de estos fármacos, es necesario conocer sus indicaciones, y valorar realmente si el paciente se beneficiara de estos.

No todos los pacientes en tratamiento con AINE tienen que recibir sistemáticamente protección gástrica con IBP. Están recomendados en quienes reciban un AINE durante tiempo prolongado o a dosis elevadas y además tengan algún factor de riesgo adicional.

Se recomienda brindarlos a los pacientes si tienen alguno de estos factores de riesgo: antecedentes de sangrado (úlceras pépticas, hemorragia gastrointestinal o perforación), edad avanzada (> 65 años), terapia concomitante con anticoagulantes orales, corticoides o incluso otro AINE.

Aunque la dispepsia no es una de las indicaciones de los IBP, han demostrado ser más efectivos que los anti-H<sub>2</sub> en reducir los síntomas dispépticos; se establece el tratamiento durante 4 semanas; si los síntomas remiten, se debe interrumpir la terapia. Si no hay respuesta a los IBP y la dispepsia persiste con predominio de síntomas ulcerosos (dolor epigástrico), se podría prolongar otras 4 semanas más el tratamiento. Si la respuesta no ha sido satisfactoria se debería investigar su causa.

Los IBP no se deben de considerar como fármacos inocuos, es necesario desterrar el concepto de “PROTECTORES GÁSTRICOS” inofensivos y controlar la aparición de reacciones adversas e interacciones.

Cualquiera de los IBP junto con los antibióticos, se han utilizado para erradicar el *Helicobacter pylori*, en general con una duración de la triple terapia entre 7 a 14 días. Tanto el lansoprazol como esomeprazol están indicados en la erradicación del H. Pylori, junto con la amoxicilina y claritromicina durante 10 a 14 días o 10 días respectivamente. El rabeprazol ha sido aprobado para su uso en los últimos años, en un régimen de 7 días junto con la amoxicilina o la claritromicina.

## 12. BIBLIOGRAFIA.

1. San José- Rodríguez AI, Velarde-Mayola C, Gómez De Caso-Canto JA. Variabilidad en la práctica clínica: calidad de prescripción de los inhibidores de la bomba de protones; *Centro de Salud de Segovia, España Sección de Epidemiología, Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social, Segovia, España. 2012.*
2. Martín de Argila-Prados M. Evidencias e incertidumbres del uso clínico de los inhibidores de la bomba de protones. *Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. Revista Elsevier Gastroenterol Hepatol. 2010; 33:5-10 España, S.L.*
3. Blasco-Alonso J. Actualización en inhibidores de la bomba de protones en pediatría. Hospital Carlos Haya, Málaga. Noviembre de 2008.
4. Espluges JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc). 2006;127.*
5. Bonis-Sanz J, Robinson M, Horn J. Uso Adecuado de los Inhibidores de la Bomba de Protones; *Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. 2003; 63:2739-54.*
6. García-García JA. ¿Qué debemos conocer e los inhibidores de la bomba de protones, para su uso en las unidades de dolor? *Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 14, N.º 7, Octubre 2007.*
7. Robinson M, Horn J. *Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. 2003; 63:2739-54.*
8. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, Goshi S, Kojio S, Iwakura N, et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 3069-73.*
9. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, Kobashi K. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull. 1995;18:1053-6.*
10. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J; Grupo Conferencia Española

- de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. [Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. Med Clin (Barc). 2005;125:301-16.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report Gut. 2007; 56:772-81.
  12. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. Br Med J. 2004; 329:948.
  13. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Van Zanten SV, Van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low dose aspirin. Am J Gastroenterol. 2008; 103:2465-73.
  14. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. Digestion. 2008; 77:173-7.
  15. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med. 2002;347:2104-10.
  16. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2002; 97:2290-9.
  17. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006; 130:1377-90.
  18. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12:1055-65.
  19. Holtmann G, Bytzer P, Metz M, Loeffler V, Blum AL. A randomized, double-blind, comparative study of standard dose rabeprazole and high dose

- omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:479-85.
20. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2006; 96:656-65.
21. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 2008; 51 Suppl 1:59-67.
22. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:1452-8.
23. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux esophagitis a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:743-50.
24. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, et al. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65:693-8.
25. Sheu BS, Cheng HC, Chang WL, Chen WY, Kao AW. The impact of body mass index on the application of on-demand therapy for Los Angeles grades A and B reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2387-94.
26. Sheu BS, Chang WL, Cheng HC, Kao AW, Lu CC. Body mass index can determine the healing of reflux esophagitis with Los Angeles Grades C and D by esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:2209-14.
27. Calvet X. Nuevos datos sobre la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta. *Hospital de Sabadell, Departamento de Medicina. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. Revista ElServier Gastroenterol Hepatol.* 2010;33 (Supl 1):11-14
28. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used

- to treat acid related diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 13 Suppl. 3:8.
29. Ahmad S. Omeprazole-warfarin interaction. *SouthMed J.* 1991; 84 :674-5.
  30. Anderson T, Hassan Alin M, Hasselgren G et al. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacol.* 2001; 40: 523-37. controlled trial of on demand therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 347-54.
  31. Juan V, Martí-Cabrera M. Seguridad e interacciones de los inhibidores de la bomba de protones: lecciones aprendidas en millones de pacientes. *Revista Elsevier. Gastroenterol Hepatol.* 2010;33 (Supl 1):15-21.
  32. Trey G, Marks IN, Louw JA, Jaskiewicz K, Sipponen P, Novis BH, et al. Changes in acid secretion over the years. A 30-year longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 2007;25:499-502.
  33. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, Haines GK, Tao L, Radosevich JA. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab.* 2009;10:84-9.
  34. Canani RB, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:31-5.
  35. Laheij RJF, Sturkenboom MCJ, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955-60.
  36. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2047-56.
  37. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122:896-903.
  38. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pederssen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology.* 2005; 117:319-26.
  39. Metz DC. *Clostridium difficile* colitis: Wash your hands before stopping the proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:2314-6.
  40. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk



- of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009; 301:937-44.
41. Climent E, García S, Ordovás JP. Esomeprazol. Informa para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Junio 2007.
  42. Blasco Alonso J. Actualización en inhibidores de bomba de protones en pediatría. Hospital Carlos Haya, Málaga. Noviembre de 2008.
  43. Daniel K, Gwen H.D., Gwen M, Joanna W. K. Increased proton pump inhibitor and NSAID exposure in irritable bowel syndrome: results from a case-control-study. BMC Gastroenterology 2012,12:121.
  44. Van Boxel OS, Hageaars MP, Smout AJ, Siersema PD. Sociodemographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. Aliment Pharmacol Ther 2009,29 (5):571–579.
  45. Ryan D, Madanick MD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011;01:1-9
  46. Labenz J, Petersen KU, Rosch W, Koelz HR. A summary of food and drug administration-reported adverse event sand drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2008; 17: 1015-9.
  47. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: ananalysis of two randomized trials. Lancet 2009; 374.
  48. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse out comes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; 301:937–944.
  49. Hess M.W., Hoenderop J.G.J, Bindels R.J.M. Hyomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:405–413.
  50. Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. Arch Intern Med 2011;171: 1391-2.
  51. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, Lurie D, Schmidt JD, Jain V, Tully O, Kearney K, Lazowick D, Mercogliano G, et al. Esomeprazole induces

- upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(11–12):1317–1325.
52. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(6):504–508.
  53. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011;141(5):769–776.
  54. Shin M, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. NIHPA. Author Manuscript. 2008.
  55. Munson K, Garcia R, Sachs G. Inhibitor and ion bindings sites on the gastric H, K-ATPase. *Biochemistry*. 2008;44:5267–5284.
  56. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;14:963–9
  57. Scarpignato C, Pelosini I. Review article: the opportunities and benefits of extended acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;23 (Suppl 2):23.
  58. Katz PO, Castell DO, Chen Y, et al. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three way cross over study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 20:399–406.
  59. Vagin O, Turdikulova S, Sachs G. The H,K-ATPase beta subunit as a model to study the role of N-glycosylation in membrane trafficking and apical sorting. *J Biol Chem*. 2010; 279:39026–39034.
  60. Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;10:757–763.

### 13. ANEXOS.

Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

“Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación “

Apellido del autor, iniciales del nombre
------------------------------------------

Titulo del tema
-----------------

Titulo de la revista	Año:	; Núm.	: pp
----------------------	------	--------	------

Resumen
---------